

Literatur-Reviews

Infektionen auf Intensivstationen

Steinkamp



Aktuelle Publikationen aus der Intensivmedizin für Sie gelesen und auf den Punkt gebracht

- Langer Aufenthalt auf der Intensivstation: Prädiktoren und prognostische Faktoren
Hermann B et al., J Intensive Care Med, 2020
- Behandlung nosokomialer Infektionen bei kritisch kranken Patienten: Strategien für ein multidisziplinäres Vorgehen
Martin-Loeches I et al., Expert Rev Anti Infect Ther, 2020
- Neuer Vorschlag zur Definition der persistierenden *Staphylococcus-aureus*-Bakteriämie (SAB)
Kuehl R et al., Lancet Infect Dis, 2020
- Schwere bakterielle Infektionen: Verzögerter Beginn der Antibiotikatherapie ist mit höherer Mortalität assoziiert
Zasowski EJ et al., Chest, 2020.

Langer Aufenthalt auf der Intensivstation: Prädiktoren und prognostische Faktoren

Die große Mehrheit der Patienten auf Intensivstationen muss dort nur wenige Tage behandelt werden. Eine Untergruppe von Patienten wird jedoch über Wochen intensivmedizinisch betreut, mit entsprechenden Folgen für Ressourcen und Kosten. Eine Arbeitsgruppe aus Paris untersuchte Patienten mit langem Aufenthalt auf einer internistischen Intensivstation und verglich sie hinsichtlich Prädiktoren und Mortalität mit kürzer behandelten Patienten.

Die retrospektive Beobachtungsstudie bei Patienten einer internistischen Intensivstation eines Lehrkrankenhauses in Paris wertete Daten aus der Zeit zwischen Juli 2000 und Dezember 2013 aus. Als „langer“ Aufenthalt wurde eine Behandlungsdauer von mindestens 30 Tagen definiert, entsprechend der 95. Perzentile der Liegedauer in dieser Abteilung. Zusätzlich zur Auswertung der lokalen Datenbank wurden alle Krankenakten manuell durchgesehen, um zusätzliche Informationen zu Komorbiditäten und Komplikationen zu erlangen.



Ergebnisse: In der betrachteten Zeitspanne wurden auf dieser Intensivstation 8.906 Patienten behandelt, davon 417 (5 %) über eine Dauer von 30 mindestens Tagen. Diese Gruppe bildet die „Langlieger-Population“. Kürzer als 2 Tage wurden 26 % der Patienten behandelt, zwischen 3 und 6 Tagen 37 %, 7 bis 13 Tage 21 % und 14 bis 29 Tage 11 %. Verglich man die Mortalität in diesen fünf Gruppen, ergab sich grafisch eine U-Form: mit 40 % war die Mortalität bei einem Aufenthalt unter 2 Tagen am höchsten, mit 25 % bei Aufenthalten zwischen 3 und 13 Tagen am geringsten und bei den „Langliegern“ mit 39 % am zweitgrößten.

Für die Hauptauswertung wurden nur zwei Gruppen mit einer Behandlungsdauer von entweder mehr oder weniger als 30 Tagen gebildet.

Unter den Patienten mit langem Aufenthalt waren häufiger Männer als Frauen. Aufnahmediagnosen bei „Langliegern“ waren häufiger respiratorische Erkrankungen (56 % versus 29 %) oder Infektionen (25 % versus 18 %), während kardiovaskuläre Erkrankungen seltener waren (5 % versus 21 %). Der Schweregrad bei Aufnahme, gemessen anhand des *Simplified Acute Physiology Score II* (SAPSII), zeigte keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Mit Hilfe eines Regressionsmodells wurden prädiktive Faktoren für den langen Aufenthalt berechnet. Hier waren die gleichen Faktoren relevant, nach denen sich die beiden Gruppen bei Aufnahme unterschieden. Die größte Relevanz mit einer adjustierten Odds Ratio (aOR) von 2,1 hatte eine respiratorische Erkrankung bei Aufnahme, gefolgt von einer Infektionskrankheit (aOR 1,6) und männlichem Geschlecht (aOR 1,4). Mit einem kürzeren Aufenthalt assoziiert waren endokrinologische Erkrankungen, Stoffwechselstörungen oder kardiovaskuläre Erkrankungen bei Aufnahme.

Die Therapie der „Langlieger-Patienten“ auf der Intensivstation beinhaltete eine Beatmung über 33, eine Antibiotikatherapie über 22,5 und eine Nierenersatztherapie über 19 Tage (jeweils Median). Fast alle Patienten erlitten mindestens eine Komplikation. Bei 78 % der Patienten traten nosokomiale Infektionen auf, vor allem beatmungsassoziierte Pneumonien. Bei knapp einem Drittel der Patienten war eine chirurgische Intervention erforderlich.

Auf der Intensivstation verstarben 39 % der Patienten nach langem Aufenthalt, davon ein Drittel nach der Beendigung lebenserhaltender Maßnahmen. Die Krankenhausmortalität der „Langlieger“ betrug 48 %. Nur ein Viertel der intensivtherapierten Patienten konnte nach Hause entlassen werden, während die anderen in weiterbehandelnde Einrichtungen verlegt wurden. Immerhin 26 % der entlassenen Patienten mussten jedoch innerhalb von 3 Monaten erneut intensivmedizinisch betreut werden. In einer multivariaten Analyse ergaben sich als wichtigste Risikofaktoren für die Mortalität bei Langliegern ein höheres Alter, Katecholamin-Bedarf, Nierenersatztherapie und nosokomiale Infektionen.

Fazit

Auf dieser französischen Intensivstation hatten 5 % der Patienten eine Aufenthaltsdauer von 30 Tagen oder länger. Es handelte sich um eine sehr vulnerable Gruppe mit häufigen Komplikationen und nosokomialen Infektionen während der Intensivtherapie. Trotzdem konnte rund die Hälfte dieser „Langlieger-Patienten“ schließlich wieder aus der Klinik entlassen werden.

Quelle: Hermann B, Hauw-Berlemont C, Augy JL, Monnier A, Boissier F, Aissaoui N, et al. ; *Epidemiology and Predictors of Long-Stays in Medical ICU: A Retrospective Cohort Study*; *J Intensive Care Med*; 2020

Schriftleitung und Fachredaktion

Prof. Dr. med. Gratiana Steinkamp
August-Bebel-Straße 20
19055 Schwerin

Redaktion

Dr. Marco Pfeifer
InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH

Erscheinungsweise

4-mal jährlich

Hotline

Deutschland: 0800 4633286

Herausgeber

InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH
Von-Humboldt-Straße 1
64646 Heppenheim

Telefon: +49 6252 95-7700
Telefax: +49 6252 95-8848

E-Mail: klinik@infectopharm.com

Behandlung nosokomialer Infektionen bei kritisch kranken Patienten: Strategien für ein multidisziplinäres Vorgehen

Patienten auf Intensivstationen weisen häufig hohe Raten von Infektionen mit resistenten Erregern auf. Nosokomiale oder beatmungsassoziierte Pneumonien werden häufig mit Breitspektrum-Antibiotika behandelt. Antibiotic-Stewardship- (ABS)-Programme mit dem Ziel, unnötige Antibiotikagaben und damit verbundene Nebenwirkungen zu minimieren, spielen eine wichtige Rolle für die optimale Diagnose und Therapie solcher Infektionen. Für Intensivstationen gelten spezielle Bedingungen, die auch bei den ABS-Programmen berücksichtigt werden sollten. Ein internationales Forscherteam formulierte vier spezielle Fragen, die auf Intensivstationen relevant sind, und beantwortete sie mithilfe einer qualitativen Literaturübersicht. Dazu werteten sie Publikationen aus, die zwischen September 2009 und Oktober 2020 zur Thematik veröffentlicht wurden.



1. Wie beeinflusst die Überwachung der lokalen Resistenzlage die Antibiotikastrategie auf der Intensivstation?

Die lokale Situation auf der jeweiligen Intensivstation hinsichtlich der dominierenden Erreger und ihrer Resistenzprofile sollte bekannt sein. Vorrangig geht es dabei um Erreger wie Methicillin-resistente *S. aureus* (MRSA), Carbapenem-resistente *Klebsiella pneumoniae*, Carbapenem-resistente *Acinetobacter* spp sowie *P. aeruginosa*. In einer tabellarischen Übersicht führen die Autoren 16 Überwachungssysteme aus 12 europäischen Ländern auf, darunter SARI und KISS aus Deutschland. Diese geben unter anderem Auskunft über den prozentualen Anteil resistenter Isolate.

2. Sollten ABS-Programme auch pharmakokinetische und pharmakodynamische Aspekte berücksichtigen?

Bei Patienten auf Intensivstationen kommt es häufig zu physiologischen Veränderungen, die die Verteilung und Clearance von

Medikamenten beeinflussen. So kann eine erhöhte Kreatinin-Clearance über 130 ml/min zu subtherapeutischen Medikamentenkonzentrationen im Blut führen – mit der Folge einer ungenügenden Wirksamkeit. Studien zeigen, dass bis zu 40 % der Intensivpatienten mit Standarddosierungen keine adäquaten Antibiotikakonzentrationen erreichen. Alternative Dosierungsstrategien können hilfreich sein, vor allem die kontinuierliche Infusion von Antibiotika. In einer Studie wurde gezeigt, dass Piperacillin, Meropenem oder Cefepim als kontinuierliche Infusion zehnmal häufiger zu erwünschten Blutspiegeln führten als intermittierende Infusionen. Bei Patienten mit Pneumonien reduzierten kontinuierliche Infusionen die Mortalität. Ein therapeutisches Arzneimittelmonitoring kann für Substanzen wie Polymyxin B sinnvoll sein, um optimale Dosierungen zu erzielen.

3. Ist Procalcitonin zur Steuerung der Antibiotikatherapie nützlich?

Klinische Entscheidungen orientieren sich häufig an validierten Biomarkern aus dem Serum. Durch Einbeziehung von Procalcitoninwerten konnte in einer Metaanalyse eine signifikante Verkürzung der Dauer der Antibiotikagabe und ein Trend zu einer geringeren Mortalität festgestellt werden; in einer Studie wurde auch eine verkürzte Aufenthaltsdauer in der Klinik und auf der Intensivstation beobachtet. Insgesamt profitieren offenbar vor allem kritisch kranke Patienten mit respiratorischen Infektionen von der Einbeziehung der Procalcitoninwerte, wenn es darum geht, ob Antibiotika abgesetzt werden können oder nicht.

4. Nach welchen Kriterien sollte sich die Dauer der Antibiotikabehandlung auf Intensivstationen richten?

Die klassische Regel, dass nosokomiale Pneumonien 14 Tage lang behandelt werden, gilt heute nicht mehr. Leitlinien empfehlen schon seit mehr als 10 Jahren eine Verkürzung auf nur 7 Tage. Metaanalysen zum Vergleich zwischen kurzer und längerer Antibiotikatherapie ergaben ähnliche Ergebnisse für Mortalität, Behandlungszeit auf der Intensivstation und antibiotikafreie Tage. Gelegentlich wurden bei beatmungsassoziierten Pneumonien durch bestimmte gramnegative Erreger bei kürzerer Antibiotikagabe allerdings höhere Rezidivraten beobachtet. Die vorhandenen Daten zur beatmungsassoziierten Pneumonie unterstützen eine Therapiedauer von 7 Tagen als Regelfall. Patienten mit ungenügendem klinischen Ansprechen sollten jedoch länger behandelt werden.

Fazit

Auf Intensivstation sind für ABS-Programme andere Verhältnisse zu berücksichtigen als auf Normalstationen. Dabei muss jede Intensivstation für sich betrachtet werden, je nach Patientengut, den dominanten Erregern und deren Resistenzprofilen.

Quelle: Martin-Loeches I, Metersky M, Kalil A, Pezzani MD, Torres A.; *Strategies for implementation of a multidisciplinary approach to the treatment of nosocomial infections in critically ill patients; Expert Rev Anti Infect Ther; 2020*

Neuer Vorschlag zur Definition der persistierenden *Staphylococcus aureus*-Bakteriämie (SAB)

Bakteriämien durch *S. aureus* führen global betrachtet jährlich zu 2 bis 10 Todesfällen pro 100.000 Einwohner. In bis zu 40 % der Studien galten die Bakteriämien als persistierend, wobei jedoch die zugrunde liegenden Definitionen sehr unterschiedlich waren. Die Mortalität hängt davon ab, wie lange die Bakteriämie andauert. Eine europäische Forschergruppe wertete vorhandene Studiendaten mit Blick auf die Mortalität ein zweites Mal aus, um einen geeigneten Grenzwert zur Definition einer persistierenden Bakteriämie zu erarbeiten.



Grundlage der Analyse waren Daten aus der ISAC01-Kohorte (International *S. aureus* Collaboration). Hierbei handelt es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie, die in 17 Kliniken der Maximalversorgung im Vereinigten Königreich, in Spanien und in Deutschland stattfand. Dabei wurden zwischen Januar 2013 und April 2015 Patienten mit *S.-aureus*-Bakteriämie (SAB) rekrutiert und deren Daten prospektiv gesammelt. Für die aktuelle Auswertung wurden Patienten mit Symptomen einer Staphylokokken-Infektion ausgewählt, die durch eine Blutkultur nachgewiesen und durch eine Kontroll-Blutkultur innerhalb von 7 Tagen bestätigt worden war. Erfasst wurden auch klinische Parameter sowie die durchgeführte Antibiotikatherapie. Primärer Endpunkt war die 90-Tage-Mortalität, sekundäre Endpunkte die 30-Tage-Mortalität, die Krankenhaus-Mortalität sowie das Auftreten neuer metastatischer Herde.

Ergebnisse: Ausgewertet wurden 987 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 65 Jahren. Die *S.-aureus*-Bakteriämien waren zu 42 % nosokomiale Infektionen, zu 31 % ambulant erworben und zu 27 % ambulant erworben, aber Gesundheitssystem-assoziiert. In 11 % der Fälle wurden MRSA nachgewiesen. Die häufigsten Infektionsherde waren Verweilkatheter (26 %), Knochen- und Gelenkinfektionen (14 %) und Endokarditis (9 %).



Die 90-Tage-Mortalität lag insgesamt bei 28 %. Die mediane Anzahl von Kontroll-Blutkulturen betrug 2, und eine wirksame Antibiotikatherapie wurde im Median am Tag der ersten Blutkultur begonnen. Die Dauer der Bakteriämie wurde adjustiert, indem die Zeitspanne zwischen erster Blutkultur und Beginn der Antibiotikabehandlung herausgerechnet wurde. Bei 68 % der Patienten wurde eine Bakteriämie nur an Tag 1 nachgewiesen. Bei den übrigen 315 Patienten dauerte die Bakteriämie im Median 3 Tage. Diese Gruppe hatte höhere Scores für Komorbidität und Organversagen, höhere CRP-Werte zu Beginn und ein längeres Intervall zwischen Symptombeginn und erster Blutkultur. Die Behandlungsergebnisse waren bei diesen Patienten insgesamt schlechter, mit einer ansteigenden 90-Tage-Mortalität mit zunehmender Dauer der Bakteriämie, von 22 % bei einem Tag auf bis zu 43 % bei 5 bis 7 Tagen und 36 % bei mehr als 7 Tagen Dauer der Bakteriämie. Auch neue metastatische Herde kamen bei 2 oder mehr Tagen mit Bakteriämie häufiger vor (bei 13 % im Vergleich zu 6 %). Regressionsanalysen zeigten, dass sich eine Bakteriämie-Dauer von 2 Tagen am besten als Grenzwert für die Definition einer persistierenden Bakteriämie eignet. Hier lag die Hazard Ratio für Mortalität mit 1,93 signifikant höher, als wenn die Bakteriämie nur an einem Tag nachgewiesen wurde.

Fazit

In dieser europäischen Studie mit prospektiv erhobenen Daten waren *S.-aureus*-Bakteriämien, die trotz Antibiotikatherapie zwei Tage oder länger dauerten, mit einer doppelt so hohen Mortalität assoziiert wie diejenigen mit nur einem Tag Bakteriämie. Auch das Risiko metastatischer Herde war größer. Die Autoren schlagen daher 2 Tage als neuen Grenzwert für die Definition der persistierenden Bakteriämie vor.

Quelle: Kuehl R, Morata L, Boeing C, Subirana I, Seifert H, Rieg S, et al.; *Defining persistent Staphylococcus aureus bacteraemia: Secondary analysis of a prospective cohort study; Lancet Infect Dis; 2020;*

Schwere bakterielle Infektionen: Verzögerter Beginn der Antibiotikatherapie ist mit höherer Mortalität assoziiert

Schwere bakterielle Infektionen führen zu erheblicher Morbidität und Mortalität. In den meisten Fällen muss die Antibiotikatherapie begonnen werden, bevor der auslösende Erreger und sein Resistogramm bekannt sind. Dabei besteht die Gefahr, dass die empirische Therapie suboptimal ist und der Patient möglicherweise unnötige Antibiotika verabreicht bekommt. Erfolgt der Start der Antibiotikagabe dagegen verzögert, kann dies einen ungünstigen Einfluss auf das Überleben des Patienten haben. Eine internationale Arbeitsgruppe wertete in einer systematischen Übersichtsarbeit aus, wie sich der verzögerte Beginn einer wirksamen Antibiotikatherapie auf die Mortalität auswirkt.

Die Literaturrecherche im Juli 2018 bezog sich auf Publikationen, die ab 2007 veröffentlicht wurden. Dabei ging es um hospitalisierte Erwachsene mit schweren bakteriellen Infektionen wie Harnwegsinfektionen, nosokomialen Pneumonien, Bakteriämien sowie intraabdominellen, ZNS-, Weichteil- und Hautinfektionen. In Bezug auf die Antibiotikatherapie musste dokumentiert sein, wann sie genau begonnen wurde und ob die Medikation laut Resistogramm wirksam war oder nicht.



Ergebnisse: Von 480 Publikationen, die die Autoren im Volltext bewerteten, kamen 145 Studien für die Auswertung infrage. Die Analyse bezieht sich auf 37 Studien, in denen über Vergleiche der Mortalität zwischen verzögerter und nicht verzögerter Antibiotikatherapie berichtet wurde, und die außerdem Angaben zur Wirksamkeit der Antibiotikatherapie enthielten. Die Mehrzahl von 32 Studien waren retrospektive Kohortenstudien; 35 Publikationen bezogen sich auf Daten aus einzelnen Ländern. Die jeweilige Patientenzahl lag zwischen 31 und 40.137, wobei 26 Studien mindestens 100 Patienten ausgewertet hatten. Sechs Studien wurden auf Intensivstationen durchgeführt.

Die Patienten waren durchschnittlich 47 bis 71 Jahre alt und hatten unterschiedlich lokalisierte Infektionen durch verschiedene bakterielle Erreger. Auch die Schwere der Erkrankung, gemessen am Charlson-Komorbiditätsindex und am APACHE-Score, variierten zwischen den Studien stark. Die Grenzwerte zur Definition einer verzögerten Antibiotikatherapie unterschieden sich in den Publikationen erheblich und lagen in einen Bereich zwischen 1 Stunde und 5 Tagen.

Der Beginn der Antibiotikatherapie war bei 2.546 Patienten (27 %) als verzögert und bei 6.778 als nicht verzögert beurteilt worden. Wurde die Antibiotikatherapie ohne Verzögerung gestartet, war die Mortalität signifikant geringer, mit einer Odds Ratio (OR) von 0,57. Zusätzlich werteten die Autoren definierte Subgruppen gepoolt aus. Bei gramnegativen Erregern reduzierte der schnelle Therapiebeginn die Mortalität besonders stark (OR: 0,35), ebenso bei Patienten auf Intensivstation (OR: 0,47), bei Patienten mit APACHE II Score über 15 (OR: 0,50) und bei Bakteriämien (OR: 0,54). Wegen der erheblichen Heterogenität der Studien war es schwierig, die Zeitspanne bis zum Beginn einer wirksamen Antibiotikatherapie gepoolt auszuwerten, obwohl in einigen Studien signifikante Effekte dokumentiert waren.

Fazit

Die systematische Übersichtsarbeit ergab, dass mehr als ein Viertel der Patienten von einem verzögerten Beginn der wirksamen Antibiotikatherapie betroffen waren. Dies war mit einer signifikant höheren Mortalität assoziiert. Patienten mit Bakteriämie, gramnegativen Erregern und schwerer Erkrankung profitierten besonders stark von einer raschen suffizienten Antibiotikatherapie. Die Autoren sprachen sich daher in ihrem Fazit dafür aus, die empirische Breitspektrum-Antibiotikatherapie schnell zu beginnen und anschließend eine rasche Anpassung an die optimale Medikation vorzunehmen, sobald alle Befunde vorliegen.

Quelle: Zasowski EJ, Bassetti M, Blasi F, Goossens H, Rello J, Sotgiu G, et al. A Systematic Review of the Effect of Delayed Appropriate Antibiotic Treatment on the Outcomes of Patients With Severe Bacterial Infections; *Chest*; 2020

Sie haben Interesse am Volltext einer der in dieser Ausgabe vorgestellten Publikationen?

Dann senden Sie uns die Faxantwort einfach an **06252 95-8848** oder senden Sie uns einen Scan per E-Mail an **klinik@infectopharm.com**. Gerne lassen wir Ihnen die gewünschten Volltextartikel elektronisch per E-Mail oder postalisch zukommen! Nutzen Sie unseren für Sie kostenfreien Literaturservice.



Langer Aufenthalt auf der Intensivstation: Prädiktoren und prognostische Faktoren

Hermann B et al., *J Intensive Care Med*, 2020

Ja, bitte senden Sie mir diese Publikation kostenfrei zu!



Behandlung nosokomialer Infektionen bei kritisch kranken Patienten: Strategien für ein multidisziplinäres Vorgehen

Martin-Loeches I et al., *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2020

Ja, bitte senden Sie mir diese Publikation kostenfrei zu!



Neuer Vorschlag zur Definition der persistierenden Staphylococcus-aureus-Bakteriämie (SAB)

Kuehl R et al., *Lancet Infect Dis*, 2020

Ja, bitte senden Sie mir diese Publikation kostenfrei zu!



Schwere bakterielle Infektionen: Verzögerter Beginn der Antibiotikatherapie ist mit höherer Mortalität assoziiert

Zasowski EJ et al., *Chest*, 2020.

Ja, bitte senden Sie mir diese Publikation kostenfrei zu!

Senden Sie mir die gewünschten Publikationen per Post per E-Mail an _____

Dienstadresse:

Stempel:



MUPIROCIN InfectoPharm 20 mg/g Nasensalbe

Mupirocin

präoperativ evidenzbasiert sanieren

- Zur präoperativen MSSA/MRSA^a-Sanierung^{1,2}
- Große 5-g-Tube mit ausreichend Therapiereserve
- Der Goldstandard^{1,2} mit Preisvorteil

¹ World Health Organization (WHO) (2016) Global guidelines on the prevention of surgical site infection. ² RKI-Empfehlung zur Prävention postoperativer Wundinfektionen (2018) Bundesgesundheitsbl 2018 61:448-473

^a MSSA: Methicillin-sensibler *Staphylococcus aureus*, MRSA: Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*

Mupirocin InfectoPharm 20 mg/g Nasensalbe. Wirkst.: Mupirocin. Zus.: 1 g Nasensalbe enth. 20 mg Mupirocin (als Mupirocin Calcium (Ph. Eur.)). Sonst. Bestand.: Weißes Vaseline, Glycerol(mono/di/tri)[adipat/alkanoat(C8-C10-C18)/isostearat]. Anw.: Elimination v. Staphylokokken, einschl. Methicillin-resistenter Stämme von *Staphylococcus aureus* (MRSA), aus der Nasenschleimhaut b. Erw., Jugendl. u. Kindern ab 1 Jahr. Gegenanz.: Überempfindlichk. gg. Wirkst. o. einen d. sonst. Bestand. Säugl. dürfen nicht behandelt werden (Aspirationsgefahr). Warnhinw.: Nicht zur Anw. am Auge. Kontakt mit d. Augen vermeiden. Nebenw.: Kutane Überempfindlichkeitsreakt., system. allerg. Reakt. einschließl. Anaphylaxie, generalisiertem Ausschlag, Urtikaria u. Angioödem; Reaktionen d. Nasenschleimhaut. Verschreibungspflichtig. Stand: 03/2019.